

Aus der Hämatologisch-Onkologischen Station
(Leitender Arzt: PD. Dr. G. Martz)
des Departements für Innere Medizin des Kantonsspitals Zürich
(Direktion: Prof. P. Frick, Prof. A. Labhart, Prof. W. Siegenthaler)

Nierenbeteiligung beim malignen Lymphom

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich
vorgelegt von
YVONNE WEWERKA-LUTZ
von Zürich

Genehmigt auf Antrag von PD. Dr. G. Martz

Zürich 1972



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507210_0079

Aus der Hämatologisch-Onkologischen Station
(Leitender Arzt: PD. Dr. G. Martz)
des Departements für Innere Medizin des Kantonsspitals Zürich
(Direktion: Prof. P. Frick, Prof. A. Labhart, Prof. W. Siegenthaler)

Nierenbeteiligung beim malignen Lymphom

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich
vorgelegt von
YVONNE WEWERKA-LUTZ
von Zürich

Genehmigt auf Antrag von PD. Dr. G. Martz

Zürich 1972

Ich möchte mich bei Herrn PD. Dr. MARTZ für die Überlassung des Themas und seine hilfreichen Anregungen und Korrekturen herzlich bedanken. Danken möchte ich auch Herrn Prof. HEDINGER für die gewährte Einsicht in die Sektionsprotokolle, Herrn Dr. WEGMANN für seine Photographien, den Herren Prof. HORST, Prof. MAYOR und PD. Dr. SCHMID, Frau Dr. TRUNINGER und Herrn Dr. HÖSLI für die Überlassung von Krankengeschichten und Röntgenbildern sowie Herrn BERNASCONI für die Photographien.

Die publizierten Röntgenbilder stammen mit einer Ausnahme aus dem Röntgendiagnostischen Institut des Kantonsspitals Zürich (Direktor: Prof. WELLAUER).

Die Bestrahlungsbehandlungen wurden, wenn nicht besonders vermerkt, im Kantonsspital Zürich, Institut für Radiotherapie und Nuklearmedizin (Direktor: Prof. HORST) durchgeführt.

Die Sektionen wurden durch das Pathologisch-anatomische Institut der Universität, Kantonsspital Zürich (Direktoren: Prof. UEHLINGER, Prof. HEDINGER, Prof. RÜTTNER, Prof. ZBINDEN) vorgenommen.

Schweiz. med. Wschr. 102, 689–696 (1972)

Aus der Hämatologisch-onkologischen Station (leitender Arzt: PD. Dr. G. Martz)
des Departements für Innere Medizin des Kantonsspitals Zürich (Direktion: Prof. P. Frick, Prof. A. Labhart, Prof. W. Siegenthaler)

Nierenbeteiligung beim malignen Lymphom

YVONNE WEWERKA-LUTZ

Zusammenfassung. Die Diagnose der Nierenbeteiligung beim malignen Lymphom wird in der Mehrzahl der Fälle erst bei der Sektion gestellt. Nur selten kommt es zu klinischen Symptomen. Wir berichten über vier solcher Fälle. Dabei handelt es sich um ein wahrscheinlich primäres doppelseitiges Retikulosarkom der Niere, um zwei Fälle von Morbus Hodgkin (einmal eine Metastasierung in die Niere, einmal ein akutes Nierenversagen durch Kompression der ableitenden Harnwege) und um eine chronisch-lymphatische Leukämie mit nephrotischem Syndrom. An Hand der Literatur

wird anschliessend auf die verschiedenen Formen der Nierenbeteiligung beim malignen Lymphom eingegangen.

Summary. The diagnosis of renal involvement in patients with malignant lymphoma is usually made at autopsy only. Clinical symptoms are rarely seen. Four such cases are reported: one was a probably primary bilateral reticulum cell sarcoma of the kidney, two were cases of Hodgkin's disease (the first with renal metastases, the second with acute renal failure due to ureteral compression), and the last was a patient with

chronic lymphocytic leukemia with nephrotic syndrome. In a review of the literature, the different types of renal involvement in malignant lymphoma are discussed.

Die verschiedenen Formen des malignen Lymphoms führen häufig zu pathologischen Veränderungen der Nieren. Dieser Organbeteiligung wird jedoch wenig Beachtung geschenkt, weil sie oft keine oder nur geringe Symptome verursacht, welche bei der Schwere des Grundleidens kaum ins Gewicht fallen. Die Nierenbeteiligung kann das Krankheitsbild aber auch ganz beherrschen.

Die älteste Arbeit auf diesem Gebiet stammt von SUTTON und TURNER [1], welche bereits 1878 über 9 autopsierte Fälle von Morbus Hodgkin berichten, von denen 7 einen Nierenbefall durch Hodgkin-Gewebe aufwiesen. Als umfassende, neuere Zusammenstellungen sind zu erwähnen die Arbeiten von WATSON u. Mitarb. [2], RICHMOND u. Mitarb. [3] und von KELLY u. Mitarb. [4].

Wie häufig die Nierenbeteiligung beim malignen Lymphom ist, geht aus der Arbeit von WATSON u. Mitarb. hervor [2], welche bei 1073 Fällen von malignem Lymphom nur 80mal, d. h. bei 7,5% klinische Anhaltspunkte für eine Nierenbeteiligung fanden, anlässlich von 143 Autopsien aber beschrieben die gleichen Autoren bei Lymphosarkom in 61,9%, bei Morbus Hodgkin in 6,5% der Patienten einen Nierenbefall. Die Niere wird vom Lymphom häufiger befallen als von anderen malignen Tumoren, wo ABESHOUSE und GOLDSTEIN [29] an Hand eines sehr grossen Autopsiematerials in 4,5% der Fälle eine Nierenbeteiligung feststellten. Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, ist beim malignen Lymphom das Urogenitalsystem nach dem RES das am häufigsten betroffene Organsystem. Innerhalb des Urogenitalsystems sind Niere, Nierenbecken und Ureteren weitaus am häufigsten (in über 80% der Fälle) betroffen [3, 5]; es folgen in grossem Abstand Blase, Penis, Testes, Prostata und Urethra.

Tabelle 1

Befall der einzelnen Organsysteme durch maligne Lymphome, zusammengestellt an Hand von 690 autopsisch verifizierten Fällen

	Morbus Hodgkin	Lymphosarkom		Retikulo-sarkom
		mit Knochenmark-befall	ohne Knochenmark-befall	
Urogenitalsystem ..	56,5%	72%	49,5%	60%
Magen-Darm-Trakt	29%	69%	54%	34%
Respirationstrakt ..	50%	43%	39%	58,5%
Kardiovaskuläres System	12%	24%	20%	22%
Nervensystem	5%	11%	4,5%	8%
Retikuloendotheliales System	99,5%	100%	96%	98%
Endokrine Organe	26%	54%	34%	52%

Eigene Kasuistik

Wir berichten über 4 Fälle von malignem Lymphom mit ungewöhnlichem Krankheitsverlauf: 1 Retikulo-sarkom, 2 Fälle von Morbus Hodgkin und 1 chronisch-lymphatische Leukämie. Allen vier Fällen gemeinsam ist, dass die Nierenbeteiligung zeitweise ganz im Vordergrund stand. An Hand der Literatur gehen wir anschliessend näher auf die Mechanismen der Nierenschädigung durch das maligne Lymphom ein.

Fall 1

Zwischen 1957 und 1964 machte die 1935 geborene Frau vier komplikationslose Schwangerschaften durch. 1967, anlässlich einer Cholezystektomie, ergab die Revision des Abdomens normale Verhältnisse.

Anfangs 1969 entwickelte sich innerhalb von Monaten eine schwere Niereninsuffizienz. Die Patientin wurde zur Abklärung in der Medizinischen Abteilung des Stadtspitals Waid, Zürich, hospitalisiert. Man stellte eine Urämie mit 360 mg% Harnstoff fest. Transaminasen und alkalische Phosphatase waren im Normbereich. Bei der palpatorischen Untersuchung fielen zwei je faust-grosse, derbe, höckerige Tumoren im rechten und im linken Oberbauch auf. Der übrige Status war unauffällig, Milz und Leber waren nicht vergrössert, pathologische Lymphome nicht zu tasten. Im Nierenangiogramm (Röntgendiagnostisches Institut des Stadtspitals Waid, Direktor: Dr. A. LATHER) waren die intrarenalen Gefässe beidseits rarefiziert und gestreckt. Beide Nieren schienen vergrössert. Man stellte die Verdachtsdiagnose Zysten-nieren.

Die Patientin wurde in die Medizinische Klinik des Kantons-spitals Zürich überwiesen, wo die Hämodialyse bis zur vorgesehenen Nierentransplantation durchgeführt werden sollte. Nephrektomie beidseits am 6. Januar 1970. Anstelle der erwarteten Zysten-nieren fand man zwei je über 800 g schwere, 10×19 cm grosse, von weisslichem Tumorgewebe durchwachsene Nieren (Abb. 1). Die Nierenkapseln waren infiltriert, die rechte Nebenniere ebenfalls befallen. Histologisch handelte es sich um ein Retikulosarkom. Zwei verdächtige regionale Lymphknoten, welche entfernt wurden, enthielten kein Tumorgewebe. Unter der Operation konnten keine Anhaltspunkte für eine Metastasierung gefunden werden. Milz und Leber waren unauffällig. Die beiden Tumoren wurden so radikal wie möglich entfernt. Der postoperative Verlauf war komplikationslos.

Im Februar stiegen die Werte der alkalischen Phosphatase und der Transaminasen an. Man leitete eine zytostatische Therapie mit Vincristin, Endoxan und Prednison ein. Die Suche nach weiteren Sarkommanifestationen verlief negativ: Lymphographie, Knochenmarkpunktion, Leberpunktion und Ganzkörperszintigramm.

Im Mai bildete sich eine derbe Resistenz im linken Unterbauch. Der Allgemeinzustand verschlechterte sich nun schnell. Die Patientin verstarb am 20. Mai 1970 im Anschluss an eine Hämodialyse, ohne dass die unmittelbare Todesursache klar war. Bei der Sektion waren beide Nierenlogon tumorfrei. Beide Ovarien waren sarkomatös befallen, wobei vor allem das linke stark vergrössert war und wahrscheinlich der palperten Resistenz im Unterbauch entsprach. Ausser in paraaortalen Lymphknoten und der linken Nebenniere fand man keine weiteren Metastasen. Milz und Leber waren auch mikroskopisch tumorfrei.

Interessant ist, dass die Mutter der Patientin etwa im gleichen Alter ebenfalls an einem Retikulosarkom der Niere gestorben war. Näheres konnten wir leider nicht erfahren.

Epikrise: Bei einer 31jährigen Patientin entwickelte sich innerhalb von 6 Monaten eine schwerste Niereninsuffizienz. Wegen Verdachts auf doppelseitige Zysten-nieren wurde die Nephrektomie vorgenommen. Bei der



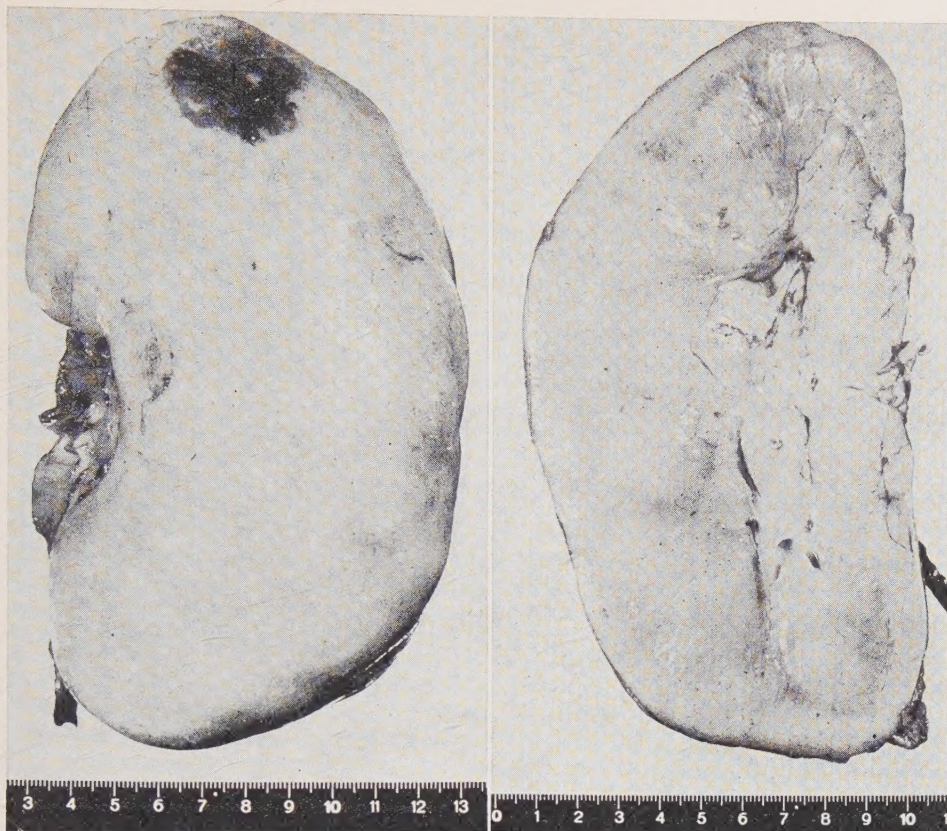


Abb. 1. Fall 1. Operationspräparat: doppelseitiges Retikulosarkom der Niere. Linke Niere, Aufsicht und Schnittfläche.

Operation fand man ein doppelseitiges *Retikulosarkom* der Nieren ohne Anhaltspunkte für eine Metastasierung. Die Patientin verstarb 4 Monate später. Die Sektion ergab einen metastatischen Befall beider Ovarien.

Fall 2

Ende 1965 suchte der damals 49jährige Patient wegen Müdigkeit, Rückenschmerzen und Schmerzen im rechten Unterbauch den Hausarzt auf. Vorübergehend war auch eine Schwellung inguinal rechts aufgetreten.

Bei der Untersuchung fand man eine schmerzhafte Resistenz im rechten Unterbauch. Alle Lymphknotenstationen waren frei, Milz und Leber nicht vergrößert, die rechte Nierenloge leicht klopfdolent. Blutsenkung 114 mm/Std, Hämoglobin 84%, Leukozyten 9700/mm³, davon 7% Lymphozyten. Blutchemische Werte im Normbereich. Im intravenösen Pyelogramm stellte sich ein hydronephrotisch erweitertes rechtes Nierenbecken-Kelch-System bei unauffälligen Verhältnissen links dar. Der kraniale Teil des rechten Ureters war stark dilatiert. Bei der retrograden Füllung zeigte sich der distale Teil nach medial verdrängt, ein Abflusshindernis im Ureter selbst war nicht zu erkennen (Abb. 2).

Bei der operativen Revision am 2. März 1966 fand man entlang der A. iliaca einen harten, infiltrativ wachsenden, weisslichen Tumor; man entnahm lediglich eine Probebiopsie. Weitere vergrößerte Lymphknoten fand man nicht; Milz und Leber waren unauffällig. Histologisch handelte es sich bei dem Tumor um ein Lymphogranuloma Hodgkin.

Die Lymphographie zeigte, dass doch abdominale Lymphknoten beidseits befallen waren. Es wurde eine Telekobaltbestrahlung der abdominalen Lymphknotenstationen mit 4000 rHD durchgeführt. Die Hydronephrose besserte sich.

Im Herbst 1966 musste ein supraklavikuläres Rezidiv bestrahlt werden.

Mitte 1968 klagte der Patient über zunehmende Müdigkeit. Es bestand eine Anämie von 58%, eine Lymphopenie von 6% bei

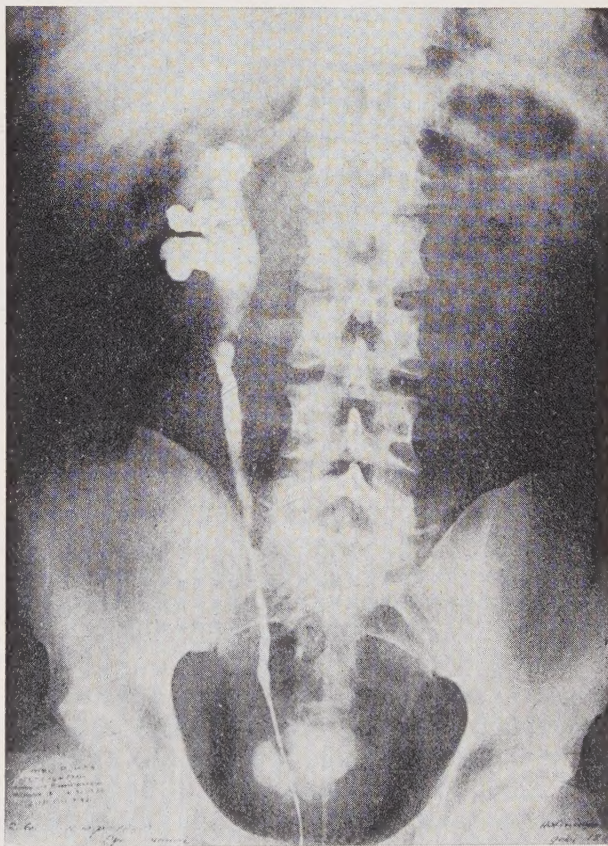


Abb. 2. Fall 2. Retrogrades Pyelogramm vom Februar 1966. Erweitertes Nierenbecken und dilatierter, nach lateral verdrängter Ureter rechts. (Das Bild wurde uns freundlicherweise von Dr. P. HÖSLI, Zürich, zur Verfügung gestellt.)

9800 Leukozyten pro mm^3 . Die Blutsenkungsgeschwindigkeit betrug 51 mm/Std. Die alkalische Phosphatase war auf 16,4 Einheiten (Bodansky) vermehrt. Das intravenöse Pyelogramm zeigte jetzt eine funktionslose rechte Niere. Eine Harnwegsinfektion bestand nicht. Unter Chemotherapie besserte sich der Zustand vorübergehend.

Im Juni 1969 traten zunehmende Schmerzen im Bereich der rechten Nierenloge auf. Harnstoff- und Kreatininwerte waren leicht erhöht; es bestand jetzt eine Harnwegsinfektion. Die retrograde rechtsseitige Pyelographie zeigte plumpe, destruierte Hohlsysteme und eine intramurale Ureterstenose (Abb. 3). Man vermutete eine Pyonephrose und entschloss sich zur Nephrektomie. Bei der Operation fand man eine in weissliches Tumorgewebe eingemauerte rechte Niere. Die Niere selbst bestand aus lauter Tumorgewebe, überzogen von 1–2 mm dickem Nierenparenchym. Histologisch handelte es sich wieder um Hodgkin-Gewebe.

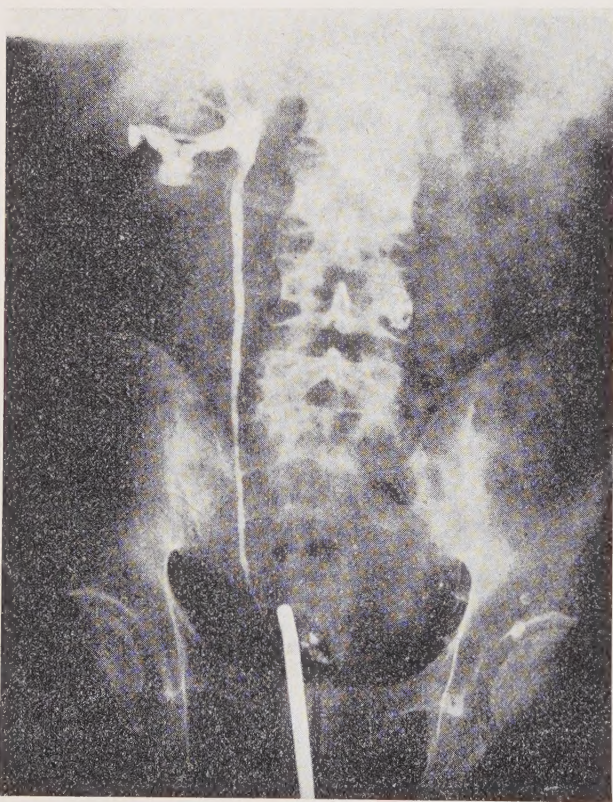


Abb. 3. Fall 2. Retrogrades Pyelogramm vom Juli 1969. Destruktion der rechten Niere durch Metastasierung des Morbus Hodgkin.

Der Patient verstarb zwei Monate später. Man fand bei der Autopsie einen Lungenbefall, eine faustgrosse Metastase in der Leber, vergrösserte Lymphknoten supraklavikulär rechts, eine Milzvergrösserung ohne Hodgkin-Befall, in der linken Niere multiple Abszesse, aber keine Tumordinfiltration.

Epikrise: Bei einem 49jährigen Patienten trat als erste Manifestation eines Morbus Hodgkin eine rechtsseitige Hydronephrose infolge Kompression des Ureters durch Hodgkin-Tumoren auf. Unter Radiotherapie normalisierte sich das intravenöse Pyelogramm vollständig, und der Patient war trotz Progression des Grundleidens während drei Jahren von seiten der Nieren beschwerdefrei. Dann traten Schmerzen in der rechten Nierenloge auf. Die Nephrektomie ergab eine

von Hodgkin-Gewebe zerstörte Niere. Die andere Niere war bei der Sektion tumorfrei.

Fall 3

Der 1938 geborene Patient wurde im Dezember 1963 zur Abklärung eines seit mehreren Monaten bestehenden Pruritus mit Müdigkeit und Schweißausbrüchen bei kleinsten Anstrengungen erstmals hospitalisiert. Man stellte eine Anämie von 77% sowie eine Verbreiterung des oberen Mediastinums fest. Alle übrigen Befunde waren unauffällig. Man stellte die Verdachtsdiagnose eines Morbus Hodgkin und bestrahlte mit gutem Erfolg das obere Mediastinum. Im März 1964 trat eine Lymphknotenschwellung rechts axillär auf, und die Diagnose konnte histologisch gesichert werden.

Im Juli 1964 wurde der Patient wegen krampfartiger Schmerzen im linken Unterbauch hospitalisiert. Es bestanden jetzt eine Anämie von 61%, eine beschleunigte Blutsenkung von 53 mm/Std. und eine Lymphopenie von 3% bei 13 900 Leukozyten pro mm^3 . Die Milz war knapp palpabel, das übrige Abdomen unauffällig. Man vermutete einen Darmbefall durch den Morbus Hodgkin, Abdomenleerbild, Magen-Darm-Passage und Holzknecht-Einlauf ergaben aber unauffällige Befunde. Unter einer Therapie mit Natulan besserte sich der Zustand vorübergehend, im Oktober 1964 musste der Patient aber mit den gleichen Beschwerden erneut hospitalisiert werden.

Die Lymphographie zeigte jetzt eine Blockierung des Lymphabflusses in den hinteren pelvinen und paraaortalen Lymphknoten, das intravenöse Pyelogramm eine funktionslose rechte Niere und eine verzögerte Kontrastmittelausscheidung links (Abb. 4). In den folgenden Tagen wurde der Patient oligurisch und schliesslich anurisch. Man gab ihm 100 ml Mannitol zu 25% und 50 mg Ultracorten-H und überwies ihn zur notfallmässigen Bestrahlung beider Nierenhili und der paraaortalen Lymph-

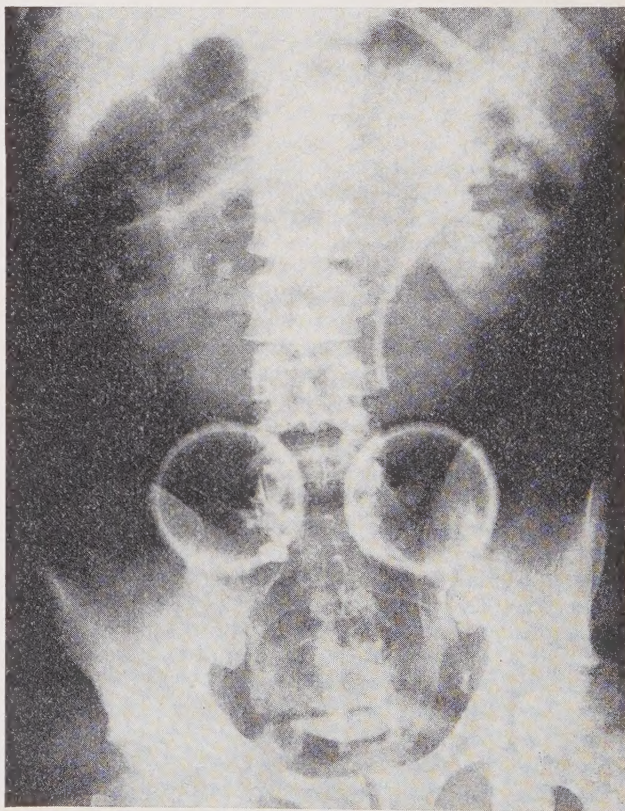


Abb. 4. Fall 3. Intravenöses Pyelogramm vom 28. Oktober 1964. Status nach Lymphographie. Die Lymphknoten sind zum grössten Teil entseichert. Das Pyelogramm zeigt eine funktionslose rechte Niere und eine gestaute linke Niere.

knoten. Der Erfolg dieser Therapie war ausgezeichnet. Der Patient schied schon in den ersten 24 Std. über 4 l Urin aus. Bei Spitaliaustritt hatten sich Harnstoff- und Kreatininwerte normalisiert, auch das intravenöse Pyelogramm zeigte normale Verhältnisse. Während des ganzen weiteren Krankheitsverlaufs war der Patient von seiten des Urogenitalsystems beschwerdefrei.

Im Frühling 1965 traten Lymphknotenschwellungen auf, die Splenomegalie nahm trotz Chemotherapie mit Natulan zu; im Herbst 1965 kamen Hepatomegalie und Transaminasenanstieg hinzu. Im März 1966 nahm das Serumbilirubin auf 10,2 mg% zu; der Patient verschied im Coma hepaticum.

Bei der Sektion stellte man eine beidseitige abszedierende Pyelonephritis fest; beide Nieren waren frei von Tumorf infiltraten. Befallen waren Lymphknoten, Leber, Milz, Haut und Knochenmark.

Epikrise: Ein 25jähriger Patient mit Morbus Hodgkin klagte seit Beginn seiner Krankheit über unklare Beschwerden im linken Unterbauch. 19 Monate nach Krankheitsbeginn konnte lymphographisch ein Befall der pelvinen und paraaortalen Lymphknoten festgestellt werden. Das intravenöse Pyelogramm ergab eine funktionslose rechte Niere und eine stark verzögerte Ausscheidung links. Einige Tage später wurde der Patient anurisch. Unter der notfallmässig durchgeführten Bestrahlung beider Nierenhili und der paraaortalen Lymphknoten normalisierte sich das intravenöse Pyelogramm vollständig. Bei der Sektion 18 Monate später waren beide Nieren und Ureteren tumorfrei, während die retroperitonäalen Lymphknoten durch den Morbus Hodgkin befallen waren.

Fall 4

Im August 1967 meldete sich der 1904 geborene Patient wegen Inappetenz und Völlegefühl im Oberbauch seit einem Jahr bei der Personalärztin der Medizinischen Poliklinik. Einmal hatte er einen sehr heftigen stechenden Schmerz im linken Thorax verspürt. Im übrigen war er beschwerdefrei.

Beidseits axillär waren je zwei bohnen-grosse Lymphome zu tasten, die übrigen Lymphknotenstationen waren frei. Die Milz war 3–4 cm unterhalb des Rippenbogens zu tasten. Der Patient hatte keine Ödeme, der Blutdruck betrug 140/80 mm Hg.

Laborwerte: Hämoglobin 12,2 g%, Leukozyten 42 000/mm³, davon 97% Lymphozyten, Thrombozyten 176 000/mm³. Im Ausstrich Gumprechtsche Schollen. Im Sternalmark waren 81% lymphoide Zellen enthalten. Blutchemie: Verminderung des Serum-eiweisses auf 5,4 g%, davon waren 57% Albumine, 5% α_1 -, 16% α_2 -, 16% β - und 6% γ -Globuline, keine Paraproteine. Harnstoff, Kreatinin, Cholesterin, alkalische Phosphatase im Normbereich. Im Urin war die Eiweissprobe positiv, Esbach 2,5‰, spezifisches Gewicht 1012, im Sediment 4–8 Leukozyten und 2–6 Erythrozyten, 3 hyaline und 2 granulierte Zylinder. Keine signifikante Bakteriurie.

Intravenöses Pyelogramm unauffällig.

Im September 1967 wurde eine Milzbestrahlung mit 5 × 30 rad durchgeführt. Die Leukozytenwerte fielen auf 6900/mm³, davon 87% Lymphozyten. Während eines Jahres ging es dem Patienten ordentlich.

Im September 1968 traten plötzlich Ödeme im Gesicht und in der Knöchelgegend auf. Der Serumeiweisswert war auf 4,2 g% abgefallen, die Proteinurie hatte zugenommen (Esbach 4‰), Harnstoff- und Kreatininwerte lagen an der oberen Grenze der Norm. Es bestand eine Mikrohämaturie, im Urinsediment waren neben frischen Erythrozyten wenige granulierte Zylinder zu sehen. Die Nierenbiopsie ergab eine chronische membranöse Glomerulonephritis. Eine Amyloidose wurde an Hand einer Rektumschleimhautbiopsie ausgeschlossen.

Man leitete eine Prednisontherapie ein. Die Ödeme bildeten sich zurück, Proteinurie und Mikrohämaturie konnten aber nicht ganz zum Verschwinden gebracht werden. Die Leukozyten hielten sich auf Werten zwischen 10 000 und 20 000/mm³ bei 80–90% Lymphozyten. Im März 1969 musste wegen starker subjektiver Nebenwirkungen das Prednison abgesetzt und durch Imurel ersetzt werden. Die Proteinurie nahm wieder etwas zu (Esbach 4–5‰), im August bildeten sich erneut Ödeme. Ein Therapieversuch mit Endoxan musste nach kurzer Zeit wegen Thrombopenie abgebrochen werden. Anschliessend nahm der Patient wieder Prednison ein, bis das Medikament im Dezember 1970 wegen eines Infektes abgesetzt werden musste.

Im Juni 1971 war der Patient ohne Therapie der Leukämie und des nephrotischen Syndroms weitgehend beschwerdefrei. Der Hämoglobinwert betrug 14,4 g%, Leukozyten 11 000/mm³, Lymphozyten 88%, Thrombozyten 102 000/mm³. Es bestanden keine Ödeme, aber weiterhin eine geringgradige Proteinurie (Esbach 2,5‰).

Epikrise: Bei einem 63jährigen Patienten wurde 1967 die Diagnose einer chronisch-lymphatischen Leukämie gestellt. Schon damals bestand eine leichte Proteinurie. Ein Jahr später trat ein nephrotisches Syndrom auf. Die Nierenbiopsie ergab eine chronische membranöse Glomerulonephritis. Unter Prednisontherapie bildeten sich die Ödeme zurück. Die chronisch-lymphatische Leukämie an sich ist bis heute nicht therapiebedürftig.

Übersicht über die häufigsten Ursachen der Nierenschädigung beim malignen Lymphom

1. Direkte Ursachen

a) *Primäres malignes Lymphom der Niere.* – Ob es sich bei unserem ersten Fall um ein primäres Retikulosarkom der Niere gehandelt hat oder ob der Tumor von den befallenen paraaortalen Lymphknoten ausging, kann nicht mit Sicherheit entschieden werden. Die Frage, ob es überhaupt primäre Lymphome der Niere gibt, ist umstritten. Fälle, bei denen Nierentumoren als erstes Symptom eines malignen Lymphoms auftraten, sind mehrmals beobachtet worden [6]. 1946 beschrieb FREIFELD [7] den Fall eines 17jährigen Jungen mit doppelseitigen Nierentumoren. Röntgenologisch erinnerte das Bild an Zystennieren. Beide Nieren waren enorm vergrössert und wogen zusammen über 2000 g. Histologisch handelte es sich um ein Lymphosarkom. Mikroskopisch stellte man Lymphosarkominfiltrate in Milz, Leber, Lymphknoten, Prostata, Testes, Thyreoidea und Hypophyse fest, so dass man nicht mit Sicherheit sagen kann, welches Organ primär befallen war. KNOEPP dagegen [8] berichtet über ein einseitiges isoliertes Lymphosarkom der Nieren. Zwei Jahre nach der Nephrektomie war der Patient bei einer «second look»-Operation tumorfrei, zur Zeit der Publikation, 5 Jahre nach der Nephrektomie, bestand klinisch kein Verdacht auf ein Rezidiv. Auch KEILY u. Mitarb. [4] sahen bei einem einseitigen Retikulosarkom der Niere 3 Jahre nach Nephrektomie, Radiotherapie der Nierenloge und Chemotherapie bei der operativen Revision keine Anhaltspunkte für ein Rezidiv. In Anbetracht dieser gut dokumentierten Fälle muss man annehmen, dass es primäre maligne Lymphome der Niere gibt.

Klinisch kann die Diagnose nicht mit Sicherheit gestellt werden. In unserem Fall 1 war auffällig, dass sich die Niereninsuffizienz innert kurzer Zeit entwickelt hat, dass die Patientin 5 Jahre vorher noch eine komplikationslose Schwangerschaft durchgemacht hatte und dass 3 Jahre vor dem jetzigen Leiden der Bauchsituation anlässlich einer Cholezystektomie noch unauffällig gewesen war, was gegen die Diagnose «angeborene Zystennieren» spricht.

Über die Heredität der Krankheit ist nichts bekannt. Die gleiche seltene Erkrankung bei Mutter und Tochter ist immerhin sehr auffällig.

b) Metastasierung in die Nieren. – In unserem Fall 2 liegt eine Metastasierung des malignen Lymphoms in die rechte Niere vor, während die andere Niere bei der Sektion frei von Tumorfunktionen war und einzig embolische Abszesse aufwies, wie sie bei terminaler Sepsis beobachtet werden können. Viel häufiger, die häufigste Form des Nierenbefalls durch Lymphome überhaupt, ist die Metastasierung in beide Nieren [4]. Bei 61% der autopsisch gesicherten Nierenschädigungen durch maligne Lymphome handelt es sich um multiple, doppel-seitige, meist in der Rinde gelegene Metastasen. Nur in 7% der Fälle ist die Metastasierung einseitig. Bei Lymphosarkomen mit Knochenmarkbefall sind in 84% beide Nieren befallen, in 41% sind die Metastasen nur mikroskopisch nachweisbar [4].

Im Gegensatz zum primären Lymphom der Niere sind beim metastatischen Befall die Grösse und das Gewicht der Niere nur selten erhöht [3]. Nur in seltenen Fällen führt die Parenchymfiltration zum Nierenversagen, was unter anderen ARMSTRONG und MYERS beschrieben haben [9, 10]. In solchen Fällen kann eine Chemotherapie oder Radiotherapie vorübergehend zu einer Besserung führen [11]. Oft wird die Diagnose nicht gestellt, weil die Symptome vieldeutig sind. In unserem Fall 2 bestanden Schmerzen in der Nierenloge, geringe Harnstoff- und Kreatininvermehrung, ein Harnweginfekt, röntgenologisch eine funktionslose Niere mit destruiertem Kelchsystem. In Kenntnis der Verhältnisse bei der früheren operativen Revision erwartete man bei der Nephrektomie eine Pyonephrose infolge eines Abflusshindernisses im Ureter.

Häufigstes Symptom bei metastatisch befallenen Nieren sind Schmerzen in der Lendengegend, welche aber auch von retroperitonäalen Lymphknoten oder Veränderungen an der Wirbelsäule herrühren können. Hier kann in einzelnen Fällen die röntgenologische Darstellung einer vergrösserten Niere einerseits oder einer verdrängten Niere bzw. einer pathologisch veränderten Wirbelsäule andererseits Klarheit schaffen. Eine palpable Masse in der Nierenloge kann durch eine Hydronephrose, durch Nierenzysten oder Zystennieren oder durch vergrösserte Lymphome hervorgerufen werden. Diese muss also nicht Zeichen einer Infiltration der Niere sein. Oligurie und Harnstoffvermehrung sind bei Exsikkose durch Erbrechen (z. B.

unter Zytostatika) oder durch Durchfälle häufig zu sehen, ebenso bei Obstruktion der Harnwege. Eine Hämaturie kann bei Nierenmetastasen, aber auch bei Thrombopenie infolge Knochenmarkinfiltration, Radiotherapie oder Chemotherapie, bei Nierensteinen und Zystitiden vorkommen. Ödeme sind selten durch Tumorfunktion der Niere bedingt, sie sind viel häufiger Ausdruck einer venösen Rückflussstauung. Proteinurie kommt bei Infiltration der Niere vor, aber auch bei Nierenvenenthrombose, bei Amyloidose und bei nephrotischem Syndrom.

SHAPIRO u. Mitarb. [6] stellten 20 radiologisch gut dokumentierte Fälle von malignen Lymphomen mit gesichertem Nierenbefall zusammen und fanden im intravenösen Pyelogramm folgende Veränderungen:

Rindenverbreiterung	9mal
verzogene Kelchsysteme	13mal
Nierenvergrösserung	12mal (6mal generalisiert, 6mal lokalisiert)
Verlagerung der Niere	5mal
Perirenale Massen	5mal

Die Nierenfunktion ist meist nicht stark beeinträchtigt, Harnstoff und Kreatinin können leicht vermehrt sein. Sehr interessant in diesem Zusammenhang ist die Untersuchung von STEELE u. Mitarb. [12]: Bei einem Hodgkin-Patienten mit biotisch verifiziertem Nierenbefall wurden Separatharnuntersuchungen durchgeführt. Vor der Chemotherapie bestand eine Konzentrationsschwäche beider, vor allem aber der röntgenologisch stärker vergrösserten Niere. Nach Chemotherapie waren beide Nieren kleiner geworden; sie waren jetzt gleich gross, und die Konzentrationsfähigkeit hatte sich normalisiert.

c) Direkte Infiltration durch perirenale Tumormassen. – Diese Variante des Nierenbefalls ist beim malignen Lymphom selten. RICHMOND u. Mitarb. [3] fanden sie bei 5% aller Fälle. Oft sind die Nieren von Tumorgewebe ummauert, ohne dass die Nierenkapsel durchbrochen wird [2].

d) Kompression der ableitenden Harnwege. – In unserem Fall 3 handelte es sich um eine Kompression der Ureteren durch retroperitonäale Lymphknoten. Nachdem sich unter Radiotherapie diese Lymphome verkleinert hatten, normalisierten sich die Verhältnisse funktionell und röntgenologisch in kurzer Zeit. Auch die unklaren Bauchschmerzen verschwanden vollständig, so dass auch sie auf die Lymphome zurückgeführt werden müssen. Bei der Sektion waren weder Nieren noch Ureteren infiltriert.

Die Diagnose einer Kompression der Harnwege kann im intravenösen, eventuell im retrograden Pyelogramm gestellt werden, wo eine Kompression und eine Verdrängung gesehen werden kann. Es sollen zur besseren Beurteilung immer auch seitliche Aufnahmen angefertigt werden. Damit eine Verdrängung der Ureteren durch retroperitonäale Lymphknoten stattfindet, müssen diese im allgemeinen schon sehr gross sein [4, 13].

Man beobachtet oft bei sehr grossen Lymphomen noch einen durchaus normalen Verlauf der Ureteren.

Wichtig ist, dass hier die Diagnose schnell gestellt wird, damit eine Radio- oder Chemotherapie rasch einsetzen kann, um die Bildung einer Hydronephrose mit all ihren Folgen zu verhindern.

2. Schädigung der Nieren durch metabolische Störungen

a) *Harnsäurenephropathie.* – 1870 stellte SALKOWSKI eine verstärkte Harnsäureausscheidung bei Leukämien fest [30]. WEISBERGER und PERSKY [14] fanden bei 34 Fällen von Lymphosarkom dreimal, bei 4 Retikulosarkomen einmal, bei 52 chronisch-lymphatischen Leukämien dreimal, bei 47 Fällen von Morbus Hodgkin in keinem Fall Harnsäuresteine. RICHMOND u. Mitarb. [3] fanden bei 2% ihres grossen Lymphom-Sektionsgutes Nierensteine, was nur wenig über den Zahlen liegt, die KITTREDGE und DOWNS [15] bei einem unausgewählten Patientengut fanden, nämlich 1,2% Nierensteine. Immerhin hatten in RICHMONDS Statistik von den 79 Lymphosarkompatienten mit Knochenmarkbefall 4% Nierensteine.

Schon bei unbehandelten Lymphopatienten ist die Harnsäureausscheidung oft verstärkt. Sie kann unter Radiotherapie und Chemotherapie noch wesentlich zunehmen [4, 16, 17]. Es kann dabei zum akuten Nierenversagen durch Präzipitation von Harnsäurekristallen in den distalen Tubuli und im Nierenbecken kommen [4]. Solche Todesfälle sind mehrfach beschrieben worden [14]. Sie sind seltener geworden, seit Allopurinol zur Verfügung steht, welches durch Hemmung der Xanthinoxidase die Harnsäurebildung verhindert. Man sollte mit dieser Medikation, wenn möglich, bereits 24–48 Std. vor Therapiebeginn einsetzen [18].

b) *Hyperkalziämie.* – Die Hyperkalziämie kann, vor allem bei längerem Bestehen, zur Nierenschädigung in Form einer Nephrokalzinose führen. Dabei treten zuerst Verkalkungen der Tubulusepithelien, später auch des Interstitiums auf, was zu einer sekundären Urämie und schliesslich zum Tode führen kann.

Eine Hyperkalziämie kann bei verschiedenen Tumorarten beobachtet werden, besonders bei Bronchus-, Mamma-, Nierentumoren und bei Myelomen. Meist, aber nicht immer, handelt es sich dabei um Tumoren mit Knochenmetastasen. Es sind auch bei malignen Lymphomen mehrfach Fälle von Hyperkalziämie beschrieben worden [19, 20]. MOSES und SPRENGER [19] untersuchten 29 Lymphompatienten mit entweder Hyperkalziämie oder röntgenologisch gesichertem Skelettbefall oder beidem. 21mal bestanden Skelettmetastasen, 10mal Hyperkalziämie. Von den 10 Patienten mit Hyperkalziämie hatten 6 röntgenologisch Skelettmetastasen; bei der Sektion fand man in 8 Fällen einen Knochenbefall, in 1 Fall konnte keine Sektion durchgeführt werden, in 1 Fall war aber auch bei der Autopsie kein Knochenbefall nachweisbar. Von den 29 Patienten hatten 14 eine Nephrokalzinose, 6 eine Hyper-

kalziämie. Auch im Sektionsgut von RICHMOND fanden sich 23 Fälle (= 3,5%) mit Nephrokalzinose, 21 davon hatten gleichzeitig einen Knochenbefall. In den seltenen Fällen von Hyperkalziämie ohne Knochenmetastasen nimmt man eine Freisetzung einer parathormonähnlichen Substanz durch den Tumor an (paraneoplastisches Syndrom).

c) *Amyloidose und Morbus Hodgkin.* – Das Zusammentreffen von Amyloidose und M. Hodgkin ist erstmals 1856 von WILKS [21] beschrieben worden. Später folgten weitere Fallbeschreibungen. 1950 veröffentlichten WALLACE u. Mitarb. [22] eine Zusammenfassung von 37 früher publizierten Fällen und fügten einen weiteren Fall hinzu. Das Zusammentreffen dieser beiden Krankheiten wurde wahrscheinlich doch überschätzt. Nach Statistiken aus der Mayo Clinic findet man in weniger als 3% der Hodgkin-Fälle Amyloidose, was aber immer noch bedeutend häufiger ist als bei der Durchschnittsbevölkerung. RICHMOND u. Mitarb. [3] fanden bei 8 von 272 Hodgkin-Patienten Amyloidose. Alter und Geschlecht schienen keinen Einfluss zu haben, dagegen hatte bei allen Patienten die Krankheit relativ lange, zwischen 3 und 19 Jahren, gedauert. TEILUM [23] zeigte zwar, dass sich kasein-induzierte Amyloidosen bei Mäusen, welche mit Nitrogen Mustard vorbehandelt worden waren, stärker ausprägten als bei einer unbehandelten Kontrollgruppe. Ein Zusammenhang zwischen dieser Therapie und der Amyloidose beim Menschen konnte nie nachgewiesen werden. Amyloidose bei anderen Formen des malignen Lymphoms ist nicht bekannt.

Häufigstes auf eine Nierenamyloidose hinweisendes Symptom ist die Proteinurie, später eine zunehmende Niereninsuffizienz. Treten diese Symptome auf, so sollte eine Nierenbiopsie ausgeführt werden, da sie therapeutische Konsequenzen haben kann, falls es sich z. B. um eine Parenchymfiltration durch Lymphomgewebe handeln sollte. Die Prognose der Nierenamyloidose ist schlecht. Gewöhnlich tritt der Tod innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung ein.

d) *Nephrotisches Syndrom.* – In unserem Fall 4 liegt eine chronisch-lymphatische Leukämie und ein nephrotisches Syndrom vor. Zusammenhänge zwischen Hodgkin und nephrotischem Syndrom bzw. zwischen chronisch-lymphatischer Leukämie und nephrotischem Syndrom wurden schon längere Zeit vermutet. Zur Sicherung der Diagnose eines nephrotischen Syndroms aber sollte eine Nierenbiopsie vorliegen, da auch die Amyloidose, eine Parenchymfiltration oder eine Nierenvenenthrombose oder Kompression zu Proteinurie führen können. Die ersten histologisch dokumentierten Fälle sind 1958 von SCOTT [24] veröffentlicht worden. Es handelte sich um zwei chronisch-lymphatische Leukämien. 1967 berichtete MILLER [20] über einen Fall von Morbus Hodgkin mit nephrotischem Syndrom. Die Nierenbiopsie ergab eine membranöse Glomerulonephritis. Auch BRODOVSKY u. Mitarb. [25] berichten

über je einen Fall von chronisch-lymphatischer Leukämie und Morbus Hodgkin. Im ersten Fall wurden Leukämie und nephrotisches Syndrom durch Chlorambuzil günstig beeinflusst, im zweiten Fall wurde eine Bestrahlung abdominalen Lymphknoten unter Abschirmung der Nieren vorgenommen, worauf sich Ödeme und Aszites innerhalb von 3 Wochen zurückbildeten. Über 4 Patienten mit Morbus Hodgkin und nephrotischem Syndrom berichteten PLAGER und STUTZMAN [26]. Bei allen diesen Patienten wurden mehrere Hodgkin-Schübe beobachtet, welche immer mit einem nephrotischen Syndrom einhergingen. Wurde eine Remission entweder durch Chemotherapie oder Radiotherapie – wobei die Nieren ausserhalb des Bestrahlungsfeldes lagen – erzielt, so verschwand auch das nephrotische Syndrom, um bei erneuter Aktivierung des Morbus Hodgkin wieder in Erscheinung zu treten. Während der Schübe wurden jeweils Nierenbiopsien vorgenommen und die venösen Abflussverhältnisse röntgenologisch kontrolliert, um eine Parenchyminfiltration, eine Amyloidose oder eine Nierenvenenthrombose oder Kompression auszuschliessen. Auch als Prodrom bei malignem Lymphom ist das nephrotische Syndrom beschrieben worden [27]. Kürzlich wurden Fälle von nephrotischem Syndrom auch bei Bronchus- und Mammakarzinom beschrieben [28].

Wie das maligne Lymphom und das nephrotische Syndrom zusammenhängen, ist noch unklar. PLAGER und STUTZMAN [26] vermuten, dass vom Tumor eine Substanz ausgeschieden wird, welche auf irgendeine Weise zu einem nephrotischen Syndrom führen könnte. LOUGHRIDGE und LEWIS [28] glauben, dass tumorspezifische Antikörper Komplexe bilden, welche die Basalmembran schädigen und so ein nephrotisches Syndrom verursachen. Bei diesen Erklärungen handelt es sich um reine Vermutungen.

1. SUTTON H. G. und TURNER F. C.: Drawings of organs with microscopical sections from cases of Hodgkin's disease and allied conditions. Trans. path. Soc. Lond. 29, 342 (1878).
2. WATSON E. M., SAUER H. R. und SADUGOR M. G.: Manifestations of lymphoblastomas in the genito-urinary tract. J. Urol. Baltimore 61, 626 (1949).
3. RICHMOND J., SHERMAN R. S., DIAMOND H. D. und LLOYD F. C.: Renal lesions associated with malignant lymphomas. Amer. J. Med. 32, 184 (1962).
4. KEILY J. M., WAGONER R. D. und HOLLEY K. E.: Renal complications of lymphoma. Ann. intern. Med. 71, 1159 (1969).
5. BOYD H. L.: Lymphomatous involvement of the genito-urinary tract. N.Y. Med. 52, 197 (1952).
6. SHAPIRO J. H., RAMSAY C. G., JACOBSON H. G., BOTSTEIN C. C. und ALLEN L. B.: Renal involvement in lymphomas and leukemias in adults. Amer. J. Roentgenol. 88, 928 (1962).
7. FREIFELD S. R.: Lymphoblastoma of the kidney. Radiology 46, 507 (1946).
8. KNOEPP L. E.: Lymphosarcoma of the kidney. Surgery 39, 510 (1956).
9. WALLACH J. B., SCHARFMANN W. B. und ANGRIST A. A.: Uremia due to replacement of renal parenchyma by tumor. J. Urol. (Baltimore) 67, 623 (1952).
10. ARMSTRONG D. und MYERS W. L.: Renal failure incident to reticulum cell sarcoma of the kidneys. Ann. intern. Med. 65, 109 (1966).
11. ALEDORT L. M., HODGES M. und BROWN J. A.: Irreversible renal failure due to malignant lymphoma. Ann. intern. Med. 65, 117 (1966).
12. STEELE T. H., PRESANT C. A. und SERPICK A. A.: A reversible concentrating defect in predominantly unilateral renal Hodgkin's disease. Amer. J. Med. 48, 375 (1970).
13. LEE B. J., NELSON J. H. und SCHWARZ G.: Evaluation of lymphangiography, inferior venacavography and intravenous pyelography in clinical staging and management of Hodgkin's disease and lymphoma. New Engl. J. Med. 271, 327 (1964).
14. WEISBERGER A. S. und PERSKY L.: Renal aculi and uremia as complications of lymphoma. Amer. J. med. Sci. 225, 669 (1953).
15. KITTREDGE W. E. und DOWNS R.: Role of gout in formation of urinary calculi. J. Urol. (Baltimore) 67, 841 (1952).
16. PRIMIRIKOS N., STUTZMAN L. und SANDBERG A. A.: Uric acid excretion in patients with malignant lymphoma. Blood 17, 701 (1961).
17. HOWARD N.: Acute renal failure in leukemia and malignant lymphoma. Brit. J. Radiol. 39, 618 (1966).
18. DE CONTI R. C. und CALABRESI P.: Use of allopurinol for prevention and control of hyperuricemia in patients with neoplastic disease. New Engl. J. Med. 274, 481 (1966).
19. MOSES A. M. und SPRENGER H.: Hypercalcemia in patients with malignant lymphoma. Ann. intern. Med. 59, 531 (1963).
20. MILLER D. G.: The association of immune disease and malignant lymphoma. Ann. intern. Med. 66, 507 (1967).
21. WILKS S.: Cases of lacerdous disease. Guys Hosp. Rep. 2 (3rds), 103 (1856).
22. WALLACE S. L., FELDMANN D. J., BERLIN I., HARRIS C. und GLASS I. A.: Amyloidosis in Hodgkin's disease. Amer. J. Med. 8, 552 (1950).
23. TEILUM G.: Studies of pathogenesis of amyloidosis, effect of nitrogen mustard in inducing amyloidosis. J. Lab. clin. Med. 43, 367 (1954).
24. SCOTT R. B.: Leukemia, chronic lymphocytic leukemia. Lancet 1957/II, 1162.
25. BRODOVSKY H. S., SAMUELS M. L., MIGLIORE P. J. und HOWE C. D.: Chronic lymphocytic leukemia, Hodgkin's disease and nephrotic syndrome. Arch. intern. Med. 121, 71 (1968).
26. PLAGER J. und STUTZMAN L.: Acute nephrotic syndrome as a manifestation of active Hodgkin's disease. Amer. J. Med. 50, 56 (1971).
27. GOSH L. und MUEHRCKE C.: The nephrotic syndrome a prodrome to lymphoma. Ann. intern. Med. 72, 379 (1970).
28. LOUGHRIDGE L. W. und LEWIS M. G.: Nephrotic syndrome in malignant disease of non renal origin. Lancet 1971/I, 256.
29. ABESHOUSE B. S. und GOLDSTEIN A. E.: Metastatic malignant tumors of the kidney. Urol. cutan. Rev. 45, 163 (1941).
30. SALKOWSKI F.: Beiträge zur Kenntnis der Leukämie. Virchows Arch. path. Anat. 50, 174 (1870).

Curriculum vitae

Am 16. Mai 1943 wurde ich in Zürich geboren. Ich besuchte die Primarschule in Zürich-Fluntern, später das Gymnasium der Töcherschule bis zur Maturität im Herbst 1962. Nach einem Studium von 13 Semestern an den Medizinischen Fakultäten der Universitäten Lausanne, Wien und Zürich bestand ich im Frühjahr 1969 das eidgenössische Staatsexamen. Anschliessend arbeitete ich während 16 Monaten als Assistentin auf der Hämatologisch-Onkologischen Station der Medizinischen Universitätsklinik und -Poliklinik (Leitender Arzt: PD. Dr. G. Martz), seit dem 1. Januar 1971 als Assistentin an der Medizinischen Universitätsklinik, Kantonsspital Zürich (Prof. P. Frick und Prof. A. Labhart).

